



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

# Malária na Gravidez

- Revisão -

**Clínica Universitária de Ginecologia-Obstetrícia**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

**2015-2016**

Orientador: *Dra. Luísa Pinto*

Carlota Joana Silva Mendonça

12854

## ÍNDICE

RESUMO .....	3
INTRODUÇÃO .....	5
METODOLOGIA.....	5
EPIDEMIOLOGIA .....	5
CICLO DE VIDA DO PARASITA .....	6
PATOGENESE MALÁRIA NA GRAVIDEZ.....	7
SUSCEPTIBILIDADE DA GRÁVIDA.....	7
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	8
COMPLICAÇÕES.....	9
DIAGNÓSTICO.....	10
TRATAMENTO.....	11
PROFILAXIA.....	14
AGRADECIMENTOS.....	16
BIBLIOGRAFIA.....	17
ANEXOS .....	19
Tratamento da malária por P. falciparum não complicada no 1º trimestre gestação.....	19
Tratamento da malária por P. falciparum não complicada no 2º e 3º trimestres de gestação .....	19
Tratamento da malária não complicada por Plasmodium vivax.....	21
Tratamento malária severa.....	21

## RESUMO

O aumento global de migrantes entre os vários continentes é uma realidade atual. Mais de 80 milhões de viajantes visitam anualmente zonas endêmicas de malária.

A mulher grávida tem uma maior vulnerabilidade para a infecção pelo parasita da malária. O *plasmodium falciparum* é o principal agente responsável pela mortalidade e morbidade da malária. Este possui a característica única de sequestrar os eritrócitos infetados no espaço intervilositário da placenta – malária placentária- prejudicando a troca de nutrientes e de oxigénio entre a mãe e o feto. A malária, para além das implicações na mãe, como a anemia severa, está associada a complicações para o feto: restrição do crescimento fetal, baixo peso ao nascer, aborto.

A hipótese diagnóstica de malária deve ser colocada em todas as mulheres com sintomas “gripe-like” que viajaram para zonas endêmicas. O *gold standart* para o diagnóstico é a microscopia, através da gota espessa; em alternativa existem os testes de diagnóstico rápido. O diagnóstico definitivo de malária placentária só é possível através de histologia da placenta.

O tratamento faz-se de acordo com a espécie do parasita, o trimestre da gravidez e de acordo com a gravidade da infecção.

Medidas anti mosquito e quimioprofilaxia mostraram extrema importância na prevenção da infecção e das suas complicações nas grávidas que irão viajar.

.....

Migration between continents is a reality. More than 80 million travelers visit malaria endemic areas annually.

Pregnant women have an increased vulnerability to infection with malaria.

The *plasmodium falciparum* is the main responsible for the mortality and morbidity from malaria. This agent has the ability to sequester infected erythrocytes at the placenta intervillous spaces - malaria placentaria- hampering the exchange of nutrients and oxygen between the mother and the fetus. In addition to the implications for the mother including severe anemia, malaria is associated with fetal complications: fetal intrauterine growth restriction, low birth weight, miscarriage.

The diagnosis of malaria should be considered in all women with flu-like symptoms who have traveled to endemic areas. The gold standard for diagnosis is microscopy,

through the thick film; alternatively there are rapid diagnostic tests. The definitive diagnosis of placental malaria is only possible through the histology of the placenta.

Treatment depends on specie of parasite, the trimester of pregnancy and on the severity of the infection.

Anti-mosquito measures and chemoprophylaxis are very important in preventing infection and its complications in pregnant women who will travel to endemic areas.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 3.2 bilhões de pessoas (quase metade da população mundial) está em risco de adquirir malária. O maior número de casos de infecções de malária, cerca de 89% em 2015, [1] ocorre na região da África subsaariana. Em zonas não endêmicas, como a Europa, os casos que ocorrem são geralmente importados (imigrantes, viajantes em lazer, visitas a familiares e amigos, ...). Mais de 80 milhões de pessoas visitam anualmente zonas endêmicas de malária. [2]

Todos os anos, 50 milhões de mulheres que vivem em zonas endêmicas de malária engravidam. Estima-se que 10 mil mulheres e 200 mil crianças morram como resultado da doença durante a gravidez. [1]

Numa era em que se verifica cada vez mais um aumento global de migrantes entre os vários continentes, é de extrema importância que os clínicos de toda a Europa estejam aptos para lidar com esta doença.

A presente revisão tem como objetivo sistematizar a informação atual sobre Malária na Grávida.

## METODOLOGIA

Foram utilizados os motores de busca do “ Pubmed”, “ Science Direct”, “Researchgate” e “Medscape” introduzindo as palavras: “ Malaria and pregnancy”. Obtive 14 artigos científicos, incluindo revisões sistemáticas e meta-análises. Para além disto, consultei o “site” da Organização Mundial da Saúde onde pesquisei pela palavra-chave “Malaria” e “Malaria and Pregnancy”.

Ao longo do trabalho, decidi centrar-me nos dois tipos de plasmodium mais frequentes na malária no humano.

## EPIDEMIOLOGIA

A malária é uma doença infecciosa causada por um parasita e transmitida pela picada do mosquito Anopheles. Os parasitas da malária pertencem ao género Plasmodium; no humano a malária pode ser causada por 4 espécies de Plasmodium: P. falciparum, P.vivax, P. ovale e P. malariae.

O plasmodium falciparum e o plasmodium vivax são os principais agentes responsáveis pela malária no humano. [4] O plasmodium falciparum é o principal responsável pela mortalidade e morbilidade globais

associadas à malária. [5] O *P. vivax* é o segundo agente mais importante de malária no humano, sendo responsável por 9% dos casos de malária no mundo e é a espécie predominante fora de África, como na Ásia, América e Oceania. [3] O *P. vivax* está associado a parasitémias mais baixas e menor mortalidade mas está associado a maior recorrência da infecção. Isto é corroborado pelo facto do *P. vivax* formar hipnozoítos, uma forma “adormecida” do parasita no fígado que pode causar reinfeções, semanas a anos após a infecção primária. [3]

A parasitémia causada pelo *P. vivax* é tipicamente mais baixa relativamente à parasitémia causada pelo *P. falciparum*; isto explica-se pelo facto de a espécie *falciparum* invadir todos os eritrócitos enquanto a espécie *vivax* invade apenas os reticulócitos. Para além disto, a infecção pelo *plasmodium vivax*, apesar de também estar associada a complicações maternas e fetais, muito raramente progride para doença severa ou morte em comparação com a infecção pelo *plasmodium falciparum*. [4]

O *Plasmodium falciparum* possui a característica única de promover o sequestro dos eritrócitos infetados no espaço intervilositário da placenta – malária placentária, estando assim associado a complicações mais severas

para a mãe e para o feto aquando da infecção na grávida. [1,4]

## **CICLO DE VIDA DO PARASITA**

A transmissão do parasita da malária para o ser humano faz-se através da picada por uma fêmea do mosquito *Anopheles* infetada.

A picada do mosquito transfere a forma infecciosa do *Plasmodium*, o esporozoíto, das suas glândulas salivares para os vasos sanguíneos do humano, causando parasitémia.

Os esporozoítos percorrem os vasos sanguíneos até atingirem e penetrarem nas células hepáticas (em cerca de 30 minutos). No fígado, maturam e reproduzem-se libertando merozoítos. Os merozoítos posteriormente invadem os eritrócitos onde se multiplicam e desenvolvem a sua forma reprodutiva, os gametócitos. Esta libertação periódica de merozoítos origina as flutuações de febre características da malária.

Quando a fêmea do mosquito pica uma pessoa infetada, ingere sangue contendo gametócitos. Estes amadurecem no sistema digestivo do mosquito e originam novos esporozoítos, em cerca de 10 a 18 dias, os quais posteriormente

migram para as glândulas salivares do mesmo.

O plasmodium produz uma proteína de superfície que leva à adesão do eritrócito às paredes dos vasos sanguíneos, conduzindo a lesão dos órgãos e a complicações que podem pôr em risco a vida e prevenindo a circulação de eritrócitos infetados (e assim evitando que sejam destruídos pelo sistema imunitário).

## **PATOGÉNESE MALÁRIA NA GRAVIDEZ**

A malária na gravidez caracteriza-se pela sequestração do plasmodium na placenta (através dos eritrócitos infetados). Estes eritrócitos infetados expressam uma variante do antígeno de superfície, PfVAR2CSA. [4]

Este antígeno é específico do género feminino e dependente da gravidez: verificou-se que o género masculino e as mulheres não grávidas não desenvolvem anticorpos para este antígeno específico. Pensa-se igualmente que estes antígenos (VSA) sejam apenas característicos do *Plasmodium falciparum*. [1]

Os parasitas que originam a expressão deste antígeno na superfície dos eritrócitos levam à adesão dos mesmos

ao sinciciotrofoblasto. A acumulação dos eritrócitos infetados na placenta origina mudanças histológicas da mesma. Surge inflamação, deposição de fibrina ou células inflamatórias, nomeadamente leucócitos, induzindo lesões no trofoblasto, das quais resulta um transporte deficiente de nutrientes e oxigénio entre a mãe e o feto. [6]

Pode haver malária placentária sem manifestações clínicas de doença; e pode igualmente ocorrer malária placentária na ausência de parasitémia periférica na mãe. Por este motivo, a anatomia patológica da placenta pode ser um critério de diagnóstico da doença.

## **SUSCEPTIBILIDADE DA GRÁVIDA**

A mulher grávida tem uma maior vulnerabilidade para a infeção com malária comparativamente com a mulher não grávida. Uma das grandes razões para este facto é a depressão da imunidade que se verifica normalmente durante a gravidez.

A prevalência da parasitémia periférica é maior na mulher grávida do que na mulher não grávida, comparando mulheres da mesma idade e vivendo na

mesma área geográfica (em zonas endémicas). [1]

O que se constatou foi uma depressão da resposta aos antígenos na grávida - a resposta proliferativa dos linfócitos, em contacto com o antígeno da malária, está diminuída, em comparação com a resposta dos linfócitos da mulher não grávida. [1]

Além disso, constatou-se que a mulher grávida tem maior predisposição para ser picada pelo mosquito. Pensa-se que tal se deve ao facto de durante a gravidez a temperatura corporal estar aumentada e ao facto de se assistir a um aumento da expiração de dióxido de carbono; dois fatores que parecem contribuir para uma maior atração do mosquito pela mulher grávida. [1]

Para além disto, verificou-se que as primigestas têm maior suscetibilidade à malária do que as mulheres que já tiveram filhos. [1, 4] Uma das possíveis justificações, deve-se ao facto de a imunidade para o antígeno específico de superfície, PfVAR2CSA, ser adquirida progressivamente com sucessivas gravidezes, estando pois ausente nas primigestas. [7] Outra das razões apontadas, é o facto de as primigestas apresentarem níveis de cortisol mais elevados originando uma maior depressão da imunidade celular. [1,4]

Num estudo relativo à presença de parasitémia numa primeira consulta, realizado na região dos Camarões, na África Central, para além de se ter verificado maior prevalência da infeção nas primigestas, observou-se que as mulheres com idade inferior a 20 anos tinham parasitémias superiores às mulheres com idade superior a 20 anos. Verificou-se igualmente que as mulheres solteiras tinham maiores níveis de parasitémia que as mulheres casadas. Tudo isto parece estar interligado, na medida em que, de forma muito geral, as mulheres mais novas (idade inferior a 20 anos) quando engravidam estão solteiras e na maioria dos casos estão a experienciar a primeira gravidez. [7]

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A malária na gravidez poderá ter consequências para a grávida e/ou para o feto. A gravidade da apresentação clínica da doença dependerá da endemicidade da região onde a grávida habita. [1]

Se estamos perante uma grávida de uma região endémica de malária, a infeção é habitualmente assintomática ou de baixa gravidade; isto porque as mulheres adultas destas regiões geralmente têm



uma imunidade parcial ao *Plasmodium falciparum*, adquirida durante os primeiros 10-15 anos de vida pelo contacto prévio com o parasita. [6]

Se estamos perante uma grávida proveniente de uma região não endémica de malária, portanto, em princípio, sem um nível significativo de imunidade, estas mulheres habitualmente têm infeções mais graves, com sintomas mais severos e consequências mais nefastas para o feto. As manifestações clínicas da malária na grávida são inespecíficas e variáveis. O início dos sintomas é agudo, 7 a 30 dias após a picada do mosquito, e são sintomas semelhantes a uma vulgar “gripe”. [6] De uma forma geral, ocorrem: febre (que pode ou não ser flutuante), arrepios, mialgias, cefaleias, náuseas, dor abdominal, diarreia e vômitos.

A malária severa geralmente apresenta-se com um ou mais dos seguintes: coma (malária cerebral), acidose metabólica, hipoglicémia, anemia severa, edema pulmonar agudo ou lesão renal aguda. [3] Nas grávidas com malária grave a mortalidade chega aos 50%. [8]

## COMPLICAÇÕES

A infeção pelo *plasmodium* durante a gravidez não só traz consequências para a grávida como também para o feto e recém-nascido. As complicações que se podem verificar no feto são: aborto, restrição do crescimento fetal e/ou infeção congénita. O recém-nascido fruto de uma gravidez com infeção por *plasmodium falciparum*, geralmente é prematuro ( <37 semanas) e/ou com baixo peso ao nascer ( <2500 kg). São crianças que apresentam maior morbilidade e mortalidade.

A elevada incidência de parto pré-termo nas grávidas infetadas pelo *plasmodium falciparum*, pode ser mediada por alteração na produção de citocinas. Pensa-se que se correlaciona com o aumento de TNF- $\alpha$  - a concentração de TNF- $\alpha$  é tanto maior quanto maior a quantidade de eritrócitos infetados. A produção de TNF- $\alpha$  está implicada na patogénese do parto pré-termo e do baixo peso à nascença. [1]

O parto pré-termo e a restrição do crescimento fetal (devido à diminuição da transferência dos nutrientes e oxigénio através da placenta) contribuem igualmente para o baixo peso do recém-nascido.

O risco de aborto é semelhante na infeção por *plasmodium falciparum* ou *P. vivax* e pode verificar-se na doença sintomática ou assintomática, sendo no

entanto mais frequente nas grávidas com malária sintomática. [1]

Nas regiões endêmicas de malária, 8% a 36% das crianças com baixo peso ao nascimento, resultaram de gestações associadas à malária; e 3% a 8% da mortalidade infantil foi consequência da infecção da mãe aquando da gravidez. [6]

Numa revisão de 117 estudos provenientes de regiões endêmicas de África, publicados entre 1985 e 2000, as complicações da malária foram quantificadas: 8-14% das crianças tinham baixo peso ao nascimento; 13-70% dos fetos tinham restrição do crescimento; 3-15% dos recém-nascidos tinham anemia; e a mortalidade infantil verificou-se em 3 a 8% das crianças. [1]

Uma das complicações maternas mais frequentes da malária é a anemia. A anemia induzida pela malária é causada por: hemólise dos eritrócitos infetados pelo parasita, supressão da hematopoiese e sequestração intensa dos eritrócitos infetados na placenta. Mesmo em áreas endêmicas de malária, a anemia materna é uma complicação muito frequente. A anemia relacionada com a malária está associada a morbilidade e mortalidade maternas significativas. [6]

Na malária grave a mãe poderá apresentar para além da anemia,

disfunção hepática e acidose metabólica.

## DIAGNÓSTICO

O primeiro passo para o diagnóstico de malária na gravidez é a suspeição clínica. [1] Nos países endémicos a hipótese de malária deve ser considerada em todas as mulheres com temperaturas  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ , sem outra causa aparente. [3]

Nos países com baixa incidência de malária, a hipótese diagnóstica de malária deve ser considerada em mulheres que possam ter estado expostas, por exemplo, que tenham viajado, mesmo que por curtos períodos, para regiões endêmicas; e que apresentem história clínica de febre sem outra causa aparente. [3]

Em todos os casos suspeitos de malária deve-se efetuar um teste parasitológico para confirmação do diagnóstico. [3]

O *gold standart* para confirmação do diagnóstico é a microscopia, na qual podemos ter acesso à densidade parasitária e à morfologia dos parasitas. Utiliza-se uma gota espessa de sangue periférico para identificar baixos níveis de parasitas ou uma gota fina de sangue para identificar parasitémias significativas. [6]

Quando a microscopia não está disponível, podem utilizar-se testes rápidos de diagnóstico (RDT). Estes testes, detetam os antígenos do plasmodium.

A organização mundial de saúde refere que estes testes de diagnóstico rápido (RDT- rapid diagnostic tests) têm uma sensibilidade igual ou superior a 95%. São testes fáceis de realizar (para alguns basta uma picada no dedo), são baratos e como o próprio nome indica são rápidos (sendo que os resultados ficam disponíveis em cerca de 2 a 15 minutos). Níveis de parasitemia baixos ou antígenos diferentes daqueles para os quais os testes estão programados, podem originar falsos negativos. [6]

Os resultados do diagnóstico parasitológico (microscopia ou RDT's) devem estar disponíveis num curto período de tempo ( <2h ). [3]

Os dois métodos acima mencionados detetam parasitas no sangue periférico. No entanto, por vezes, existe infeção placentária sem parasitas na circulação periférica. Nestes casos, o diagnóstico definitivo só se faz através da anatomia patológica da placenta, após o parto. Inflamação, deposição de fibrina ou células inflamatórias, espessamento da membrana basal do trofoblasto, são algumas das alterações histológicas que

se podem observar numa placenta infetada pelo plasmodium. [4]

É necessário recorrer à histologia da placenta porque ainda não existe nenhum marcador periférico de malária placentária. [9]

**TRATAMENTO** (ver esquemas terapêuticos em anexo)

Para se iniciar o tratamento de uma grávida com malária, temos de considerar vários aspetos: a gravidade da infeção tendo em conta o estado clínico da grávida - malária não complicada versus malária severa, o trimestre da gestação, a espécie de plasmodium responsável pela infeção, o padrão de segurança dos fármacos na grávida com especial atenção às suas contraindicações, [6,9] e se a grávida fez quimioprofilaxia. Não se devem descurar possíveis padrões de resistência aos antimaláricos de algumas regiões.

Se foi efetuada profilaxia com um antimalárico, o tratamento não deverá ser feito com o mesmo fármaco. [3]

A informação científica existente é insuficiente quanto à segurança, eficácia e farmacocinética em relação à maioria dos antimaláricos na gravidez,

principalmente durante o primeiro trimestre. [3]

Considera-se malária não complicada quando uma paciente apresenta sintomas de malária, um teste parasitológico positivo e ausência critérios de malária severa. [3]

Considera-se malária severa na presença de um ou mais dos seguintes: coma (com a presença do score Glasgow < 11), prostração, convulsões (mais de 2 episódios em 24h), acidose (déficit de base > 8 mEq/L ou bicarbonato < 15 mmol/L ou lactatos  $\geq$  5 mmol/L), hipoglicemia (glucose < 40 mg/dL), anemia severa ( hemoglobina  $\leq$  5 g/dL), insuficiência renal ( creatinina > 3mg/dL ou ureia > 20 mmol/L), icterícia ( com bilirrubina sérica > 3 mg/dL), edema pulmonar (confirmado radiologicamente ou saturação oxigênio < 92% e frequência respiratória > 30 ciclos/minuto), hemorragia significativa (incluindo hemorragia recorrente ou prolongada da mucosa nasal, mucosa gengival ou local de punções venosas, hematemeses ou melenas), choque ou hiperparasitemia (parasitemia plasmodium > 10%). [3]

Na malária por plasmodium falciparum não complicada, no primeiro trimestre de gravidez, o tratamento deve ser feito durante 7 dias com quinino e clindamicina. Se a clindamicina não

estiver disponível poder-se-á realizar monoterapia com quinino. Durante o uso do quinino a glicemia deve ser monitorizada porque este fármaco está associado a ocorrência de hipoglicemias materna e fetal. Estes dois fármacos proporcionam um tratamento seguro, eficaz e com baixo custo. [3; 9]

O quinino, a cloroquina, a clindamicina e o proguanil, são os fármacos antimalários considerados seguros no primeiro trimestre de gravidez. [3]

Como alternativa à terapêutica de primeira linha, temos a terapia combinada de artemisininas (ACT). No entanto, estes fármacos devem ser evitados durante o primeiro trimestre da gravidez, exceto quando for considerado *life-saving*, quando o tratamento de primeira linha estiver contraindicado ou não tenha sido eficaz. A informação relativa à sua segurança no primeiro trimestre de gravidez ainda é limitada. Segundo as *guidelines* da organização mundial de saúde, se numa grávida de primeiro trimestre se tiver efetuado terapêutica com artemisininas, não existe necessidade de interrupção da gravidez por essa razão. [3]

No segundo e terceiro trimestres de gravidez, para o tratamento da malária não complicada a P. falciparum, deve-se usar a terapia combinada com artemisininas (ACT) durante 3 dias.

As artemisininas de ação curta (dihidroartemisinina, artesunato, arteméter) reduzem de forma substancial o número de parasitas nos primeiros 3 dias do tratamento, enquanto que os fármacos de ação prolongada (mefloquina, piperaquina, lumefrantina, amodiaquina, sulfadoxina-pirimetamina ou SP) eliminam os parasitas sobreviventes; prevenindo novas infecções e funcionando como “tratamento profilático” enquanto a dose farmacológica se encontrar acima da concentração mínima inibitória do parasita. [10] O uso de artemisininas no segundo e terceiro trimestres de gravidez é recomendável na medida em que nenhum efeito adverso na mãe ou no feto foi reportado. [3; 9]

Na malária associada ao *P. vivax* o tratamento deve ser efetuado com cloroquina. Nas infecções com resistência à cloroquina o tratamento é feito com ACT (exceto em grávidas de primeiro trimestre). Grávidas no primeiro trimestre com infecções resistentes à cloroquina, devem ser tratadas com quinino. [3]

O tratamento é feito com um bólus de cloroquina. Dada a recorrência de infecção pelo *P. vivax*, deve ser considerada uma dose semanal de cloroquina até ao período pós-parto. [3]

O uso de primaquina está contraindicado na gravidez por ser causa de anemia hemolítica nos indivíduos com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); uma vez que se desconhece a situação fetal relativa a esta enzima.

No pós-parto o cloroquina pode ser substituída por primaquina, se se souber a situação do latente e da mãe relativa à enzima G6PD. [3] A terapêutica continuada até ao pós-parto tem por objetivo eliminar os esporozitos que permanecem “adormecidos” no fígado, responsáveis por possíveis reinfeções, características do *plasmodium vivax*.

Na malária severa a *P. falciparum* a terapêutica deve ser feita com artesunato intravenoso ou intramuscular por pelo menos 24h ou até a grávida tolerar via oral. Posteriormente, o tratamento deve ser completado com 3 dias de ACT. Apesar de a segurança do artesunato no primeiro trimestre de gravidez não estar bem estabelecido, considera-se que os benefícios provados para a mãe ultrapassam qualquer efeito prejudicial para o feto.

Se o artesunato parentérico não estiver disponível, deve-se utilizar arteméter intramuscular em preferência ao quinino. [3]

## PROFILAXIA

A prevenção da malária é um ponto-chave para a diminuição da infecção periférica e da placenta, evitando consequências nefastas para a mãe e para o feto.

Em primeiro lugar, as grávidas devem ser desaconselhadas a viajar para zonas endémicas de malária até ao período pós-parto. [6,9] Se tal não for possível, devem adotar medidas para evitar a picada do mosquito e devem efetuar quimioprofilaxia.

Tendo em conta que a mulher grávida atrai duas vezes mais os mosquitos do que a mulher não grávida, [11] as medidas anti mosquito constituem um importante fator na redução da infecção. Existem medidas mecânicas e medidas químicas. As espécies do mosquito *Anopheles* usualmente alimentam-se à noite e por isso a permanência em espaços exteriores deve ser evitada desde o anoitecer até ao amanhecer. [8,10] As grávidas devem cobrir com roupa toda a pele exposta; devem aplicar repelentes para insetos (contendo DEET ou meta-N,N-dietiloluamida em concentrações de 20 a 50% ou icaridina 20%) [5,10] e devem colocar redes mosquiteiras com inseticida nas camas. Em África o uso destas redes reduziu de forma

significativa a malária placentária; verificou-se igualmente uma diminuição do risco de baixo peso ao nascer e de aborto. [9,11]

Uma grávida que vá viajar para zonas endémicas de malária deve fazer quimioprofilaxia com cloroquina ou mefloquina, de acordo com os padrões de sensibilidade e resistência dos fármacos no país para onde se irá deslocar. [9] A quimioprofilaxia deve ser iniciada antes da viagem para a zona endémica, para se criar tolerabilidade e se atingirem doses terapêuticas. A terapêutica deverá ser mantida pelo menos 4 semanas após o regresso. [3]

Nas zonas endémicas de malária, a organização mundial de saúde recomenda o tratamento preventivo intermitente com 3 doses de sulfadoxina e pirimetamina (SP-IPTp), durante a gravidez das mulheres grávidas pela primeira ou segunda vez. A administração de SP deve ser iniciada no segundo trimestre e as restantes doses devem ser dadas com pelo menos um mês de intervalo; até completar pelo menos três doses. [3]

O objetivo de se fazer em todas as grávidas prende-se com o facto de poder haver infecção placentária sem infecção periférica e com o facto de uma mulher com malária placentária poder ser assintomática. [6]

Anteriormente, defendia-se o tratamento intermitente apenas com duas doses mas as evidências atuais defendem o uso de pelo menos 3 doses. Numa meta-análise sobre a influência do uso de antimaláricos na redução do baixo peso ao nascimento, com o uso de pelo menos 3 doses de sulfadoxina e pirimetamina em relação ao uso de duas doses observou-se uma redução adicional de 25%. Comparando com o uso de cloroquina, o uso de sulfadoxina e pirimetamina associou-se a uma redução de 40% no risco de baixo peso ao nascimento. Por outro lado, não se verificaram diferenças em relação ao

peso ao nascimento quando do uso de mefloquina ou sulfadoxina e pirimetamina. O estudo concluiu que os fármacos antimaláricos eram eficazes na redução do baixo peso ao nascimento quando o padrão regional de resistência a esse fármaco era inferior a 10%. [12] Apesar de as mulheres naturais e residentes nos países endêmicos irem desenvolvendo uma imunidade natural ao parasita, estas mulheres beneficiam da utilização de quimioprofilaxia e das medidas anti mosquito, diminuindo a incidência de anemia materna, de malária placentária e de baixo peso ao nascimento. [9]

## AGRADECIMENTOS

*À Dra. Luísa Pinto*, por me ter proporcionado as condições necessárias para a elaboração da minha Tese. Expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio prestados.

*Aos meus amigos*, por toda a amizade, partilha e companheirismo ao longo destes seis anos. Tornaram os momentos maus, ultrapassáveis e fizeram com que os momentos bons fossem saboreados da melhor forma possível.

*À minha família*, o melhor de mim, um Obrigada não é suficiente para agradecer tudo o que fazem diariamente por mim. Obrigada por acreditarem sempre em mim, por todo o apoio, todos os ensinamentos, todo o amor e dedicação. As minhas conquistas são também vossas.



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Chedraui, Peter A; Daily, Johanna; Wylie, Blair J. (2015). Overview of malaria in pregnancy. *UpToDate* - última consulta 09-11-2015. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-malaria-in-pregnancy>
- [2] Arguin, P. M., Chiodini, P. L., Ka, A. K., Smith, V., Delmont, J., Jime, B. C., ... Schlagenhauf, P. (2015). ScienceDirect Imported malaria in pregnant women: A retrospective pooled analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 13, 300-310. <http://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.06.011>
- [3] WHO. (2015). "Guidelines for the treatment of malaria" (third edition)
- [4] Mclean, A. R. D., Ataide, R., Simpson, J. A., & Beeson, J. G. (2015). Malaria and immunity during pregnancy and postpartum: a tale of two species, 999–1015. <http://doi.org/10.1017/S0031182015000074>
- [5] WHO, "Malaria"; disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>, última consulta a 10-12-2015
- [6] LAGERBERG, R. (2008). Malaria in Pregnancy: A Literature Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 53(3), 209–215. <http://doi.org/10.1016/j.jmwh.2008.02.012>
- [7] Anchang-kimbi, J. K., Nkweti, V. N., Ntonifor, H. N., Apinjoh, T. O., Tata, R. B., Chi, H. F., & Achidi, E. A. (2015). Plasmodium falciparum parasitaemia and malaria among pregnant women at first clinic visit in the mount Cameroon Area. *BMC Infectious Diseases*, 1–10. <http://doi.org/10.1186/s12879-015-1211-6>
- [8] White, N. J. (2015). Declining Malaria Transmission and Pregnancy Outcomes in Southern Mozambique, (2015). *The New England Journal of Medicine*. <http://doi.org/10.1056/NEJMe1511278>
- [9] Chedraui, Peter A; Daily, Johanna; Wylie, Blair J. (2015). Prevention and treatment of malaria in pregnant women. *UpToDate*- última consulta a 02- 11- 2015. <http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-malaria-in-pregnant-women>
- [10] Tarning, J., & Ph, D. (2016). Treatment of Malaria in Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 981–982. <http://doi.org/10.1056/NEJMe1601193>

- [11] Roggelin, L., & Cramer, J. P. (2014). Malaria prevention in the pregnant traveller: A review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 12(3), 229–236.  
<http://doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.04.007>
- [12] Muanda, F. T., Chaabane, S., Boukhris, T., Santos, F., Sheehy, O., Perreault, S., ... Bérard, A. (2015). Antimalarial drugs for preventing malaria during pregnancy and the risk of low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized and quasi-randomized trials. *BMC Medicine*, 1–14.  
<http://doi.org/10.1186/s12916-015-0429-x>
- [13] Roman, E., Ngindu, A., Orji, B., Zoungrana, J., Robbins, S., & Brieger, W. (2015). International Journal of Gynecology and Obstetrics Evolution of malaria in pregnancy control: Jhpiego's 10-year contribution. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 130, S62–S67.  
<http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.009>
- [14] Teo, A., Hasang, W., Randall, L. M., Unger, H. W., Siba, P. M., Mueller, I., ... Rogerson, S. J. (2015). Malaria preventive therapy in pregnancy and its potential impact on immunity to malaria in an area of declining transmission. *Malaria Journal*, 1–8.  
<http://doi.org/10.1186/s12936-015-0736-x>
- [15] Fernández López, M., Ruiz Giardín, J. M., San Martín López, J. V., Jaquetti, J., García Arata, I., Jiménez Navarro, C., & Cabello Clotet, N. (2015). Imported malaria including HIV and pregnant woman risk groups: overview of the case of a Spanish city 2004–2014. *Malaria Journal*, 14(1), 356. <http://doi.org/10.1186/s12936-015-0891-0>
- [16] Access, O. (2015). Malaria Policy Advisory Committee to the WHO: conclusions and recommendations of seventh biannual meeting (March 2015), 1–6.  
<http://doi.org/10.1186/s12936-015-0787-z>

## ANEXOS

### Tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada no 1º trimestre gestação

Quinino + Clindamicina ou Quinino	10 mg/Kg quinino + 10 mg/Kg clindamicina - 2 tomas ao dia, durante 7 dias
-----------------------------------	--

Tabela 1

### Tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada no 2º e 3º trimestres de gestação

a) Arteméter + Lumefrantina
b) Artesunato + Amodiaquina
c) Artesunato + Mefloquina
d) Artesunato + SP (sulfadoxina-pirimetamina)
e) Dihidroartemisinina + piperaquina

Tabela 2- combinações de ACT

#### a) Arteméter + Lumefrantina

Peso $\geq$ 35Kg	80 mg+ 480 mg, 2 tomas ao dia, durante 3 dias (total 6 doses)
------------------	---

Tabela 3- Esquema terapêutico arteméter + lumefrantina

- As duas primeiras doses de arteméter + lumefrantina devem ser dadas idealmente com 8h de intervalo.

b) Artesunato + Amodiaquina

Peso $\geq$ 36 Kg	200 mg+ 540 mg, 1 toma por dia, durante 3 dias
-------------------	--

Tabela 4- Esquema terapêutico artesunato+ amodiaquina

- Estes antimaláricos estão associados a neutropenia, particularmente em pacientes co-infetados com VHI e em especial nos pacientes a usar Zidovudina e/ou cotrimoxazol. Devem portanto ser evitados nesses pacientes, a não ser que seja a única terapêutica ACT disponível.

c) Artesunato + Mefloquina

Peso $\geq$ 30Kg	200mg + 440 mg, 1 toma diária, durante 3 dias
------------------	---

Tabela 5- esquema terapêutico artesunato + mefloquina

- A mefloquina foi associada a um aumento da incidência de náuseas, vômitos, distúrbios do sono; mas no geral é bem tolerada.  
- O uso concomitante de mefloquina e rifampicina diminui a sua eficácia.

d) Artesunato + SP (sulfadoxina-pirimetamina)

Peso	Artesunato (1 toma diária, durante 3 dias)	Sulfadoxina/ Pirimetamina (1 dose, durante 1 dia)
25 a < 50 Kg	100 mg	1000 mg/ 50 mg
$\geq$ 50 Kg	200 mg	1500 mg/ 75 mg

Tabela 6- esquema terapêutico artesunato+ sp

- Esta combinação de ACT tem a desvantagem de não estar disponível em doses fixas combinadas, implicando toma de 2 fármacos e com esquemas terapêuticos diferentes, o que pode comprometer a adesão correta aos fármacos.

- Ácido fólico em doses iguais ou superiores a 5 mg diárias, diminui a eficácia da SP e por isso não deve ser dado concomitantemente.

e) Dihidroartemisinina + Piperaquina

Peso	Dihidroartemisinina + piperaquina (toma diária, durante 3 dias)
36 kg a < 60 kg	120 mg + 960 mg
60 a < 80 Kg	160 mg + 1280 mg
> 80 Kg	200 mg + 1600 mg

Tabela 7-Esquema terapêutico dihidroartemisinina + piperaquina

### Tratamento da malária não complicada por *Plasmodium vivax*

Cloroquina (dose inicial)
1º dia: 100 mg/Kg
2º dia: 100 mg/Kg
3º dia: 5 mg/Kg

Tabela 8

- Dada a recorrência de infecção pelo *P. vivax*, deve ser considerada uma dose semanal de cloroquina até ao período pós-parto.

### Tratamento malária severa

(EV ou IM)

1ª linha: Artesunato	2.4 mg/kg/ dose
2ª linha: Arteméter	3.2 mg/Kg dose inicial, IM; manutenção diária: 1.6 mg/Kg IM

3ª linha: Quinino	20 mg/Kg; dose manutenção: 10 mg/Kg em intervalos de 8h
-------------------	---

Tabela 9

- A administração intravenosa de quinino é perigosa. Cada dose deve ser administrada lentamente e de forma controlada (usualmente diluída em 5% de dextrose e infundida em 4h).